

بررسی تاثیر هیدروکسی اوره بر میزان تولید هموگلوبین جنینی و فراوانی حملات دردناک در کم‌خونی سلول داسی شکل

چکیده

*دکتر مسعود وکیلی I

دکتر مجید یاوریان II

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش هموگلوبین جنینی (HbF) باعث کاهش علایم بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل می‌گردد و هیدروکسی اوره (HU) باعث افزایش هموگلوبین جنینی می‌گردد. در مطالعه حاضر HU به میزان ۲۵-۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در ۴۰ بیمار مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل با سن میانه ۲۰ سال، بمدت ۱ سال مورد استفاده قرار گرفت و تغییرات حاصل شده در مقادیر هموگلوبین، هموگلوبین جنینی، تعداد گلبولهای سفید، پلاکت، رتیکوسیت، تعداد حملات دردناک استخوانی و فواصل آنها مورد بررسی قرار گرفت. در ۷۰٪ بیماران افزایش HbF به میزان بیش از ۲ برابر مقادیر اولیه مشاهده گردید به این معنی که HbF از ۴٪ در شروع به ۱۰/۸٪ در پایان مطالعه افزایش یافت ($P<0/001$). تعداد حملات دردناک قبل از درمان با HU بطور متوسط ۵/۷ بار در سال بود که پس از درمان با HU به سه بار در سال کاهش یافت و فواصل حملات نیز به بیش از دو برابر رسید ($P<0/001$). افزایش مقدار Hb چشمگیر نبود ولی کاهش تعداد رتیکولوسیتها معادل ۵۰٪ مقادیر اولیه بود. با مصرف HU بمقدار فوق عارضه مهمی بوجود نیامد، فقط در چهار بیمار تعداد گلبولهای سفید به ۴۰۰۰ در میکرولیتر تقلیل یافت.

کلید واژه ها: ۱- کم‌خونی سلول داسی ۲- هیدروکسی اوره ۳- هموگلوبین جنینی ۴- حملات دردناک

مقدمه

مقادیر زیاد هموگلوبین جنینی (بیماری HbS/HPFH, Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin) است معمولاً علایم کمتری بروز می‌نماید و مواردی از بیماران نیز بدون علامت خواهند بود (۲). هموگلوبین جنینی عاری از زنجیره‌های گلوبین بتا است و بهمین دلیل پدیده داسی شدن را - با مکانیسم تداخل در پلیمریزاسیون هموگلوبین S - مهار می‌نماید (۳).

بدنبال کشف نقش هموگلوبین جنینی در کاهش علایم بیماری، بخصوص حملات دردناک ناشی از انسداد عروقی

کم‌خونی سلول داسی شکل برای اولین بار در سال ۱۹۱۰ توسط Herrick بصورت بالینی توصیف شد و در سال ۱۹۶۱ اختلال ژنتیک بیماری که بصورت جانشینی یک اسید آمینه در ژن گلوبین بتا می‌باشد کشف شد (۱). در کم‌خونی سلول داسی شکل بعلت اختلال ایجاد شده در ژن فوق، هموگلوبین A تولید نمی‌گردد و عمده هموگلوبین بیمار را هموگلوبین S و درصد ناچیزی را هموگلوبینهای جنینی و A₂ تشکیل می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند در بیمارانی که گلبولهای قرمز آنها حاوی

این مقاله در سومین کنگره سراسری بیماریهای خون - دانشگاه علوم پزشکی ارتش ارائه شده است (اسفند ۱۳۷۹).

I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای خونی و سرطان. بیمارستان شهدای هفتم تیر، شهرری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

II) دکترای علوم آزمایشگاهی، مرکز بیماریهای خونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی هرمزگان، بندرعباس.

از نظر مقدار مصرف دارو، موثرترين ميزان آن هنوز بخوبي شناخته نشده است، ولي مقادير حدود ۲۰ ميلي گرم به ازاء هر كيلوگرم وزن بدن در روز بيشتر از ساير مقادير توصيه شده است (۲ و ۳). با توجه به نحوه اثر احتمالي دارو، درمان متناوب احتمالاً موثرتر از درمان روزانه است بشرط آنکه بيمار بتواند زمان مصرف دارو را بخاطر داشته باشد.

در حال حاضر روش تجويز دارو بصورت ۴ روز در هفته تحت مطالعه است (۱۱). در مطالعات اوليه، اين دارو تنها در بزرگسالان مورد استفاده قرار مي گرفت ولي در مطالعات جديدتر اين دارو در کودکان نيز مورد استفاده قرار گرفته است. اين مطالعات ادامه دارد (۱ و ۲).

مي توان تأثير هيدروکسي اوره را در ساير اختلالات سلول داسي شکل نظير بيماري HbSC يا S-thal نيز تحت مطالعه قرار داد.

مهمترين عارضه اي که بدنبال مصرف هيدروکسي اوره مشاهده شده است سرکوب مغز استخوان است که بخصوص در بيماران مبتلا به نارسايي مزمن کليه تاثيرات جهش زايي (mutagenic) و ايجاد نقايس فيزيکي (teratogenic) در مدلهاي حيواني توضيح داده شده اند، ليکن در انسان چنين گزارشهاي منفي مي باشند (۱۲). با اين وجود جلوگيري از حاملگي در زنان تحت درمان با اين دارو ضرورت دارد. بروز لوسمي حاد بدنبال مصرف طولاني مدت اين دارو در بيماران مبتلا به پلي سيمي اوليه نيز محتمل است (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷ و ۱۸).

در حال حاضر تعداد بسيار زيادي از بيماران مبتلا به کمخوني سلول داسي شکل در استان هرمزگان وجود دارند. اين بيماران از عوارض حاد و مزمن اين بيماري بويژه حملات دردناک استخواني رنج برده و مراجعات متعددي به مراکز درمانی دارند.

اين مطالعه بمنظور يافتن راهي مناسب در جهت کاهش عوارض و علايم اين بيماري، بررسي اثر هيدروکسي اوره و نيز تعيين مقدار مناسب اين دارو در درمان اين بيماري انجام پذيرفت.

در کمخوني سلول داسي شکل، تحقيقات براي يافتن داروهائي که قادر باشند ميزان هموگلوبين جنيني را از طريق توليد زنجيره گاما بجای زنجيره بتا افزايش دهند، منجر به کشف اين اثر در داروي هيدروکسي اوره (hydroxyurea, HU) گرديد.

پژوهشهاي دقيقتر نشان دادند که افزايش HbF همراه با کاهش حملات دردناک پس از استفاده از اين دارو در تعدادي از بيماران مبتلا به کمخوني سلول داسي شکل (ولي نه در همه بيماران) مي تواند حاصل گردد (۴، ۵ و ۶).

درمان با هيدروکسي اوره باعث بهبودي کمخوني سلول داسي شکل نمي گردد. نحوه اثر دارو، تداخل در خونسازي طبيعي است، بنحوي که منجر به افزايش هموگلوبين جنيني مي گردد. شواهدی وجود دارند مبني بر اينکه تاثير هيدروکسي اوره در انواع نارس گلبول قرمز صورت مي پذيرد (۷).

يکي ديگر از مکانيسمهاي که در مورد اثر دارو مشاهده شده است کاهش بيان (expression) گیرنده هاي CD۳۶ و Ag-۴ بر روی رتيکولوسيتهاي بيماران مبتلا به کمخوني سلول داسي شکل است (۶).

از ديگر تاثيرات اين دارو مي توان به افزايش حجم متوسط گلبولي (Mean Corpuscular Volume, MCV) ثانويه به افزايش مقدار هموگلوبين داخل سلول و يا ايجاد تغييراتي در غشاء گلبول قرمز اشاره نمود (۶).

ساير عللي که براي اثر ضد داسي شدن هيدروکسي اوره شرح داده شده اند عبارتند از افزايش مقدار آب داخل گلبول قرمز، افزايش انعطاف پذيري و کاهش چسبندگي گلبولهاي قرمز به آندوتليوم (۸، ۹ و ۱۰).

يادآوري مي گردد که مصرف هيدروکسي اوره بايد محدود به فرم شديد بيماري باشد. اثرات باليني اين دارو بسرعت ظاهر نمي شود. همچنين پاسخ باليني مناسب بستگي بميزان افزايش هموگلوبين جنيني دارد ولي عوامل موثر در پيش بيني اين پاسخ کاملاً شناخته نشده اند (۳ و ۵).

اين دارو گرانيقيمت است، ليکن هزينه مصرف يک سال دارو کمتر از هزينه بستري بيمار در بيمارستان بعلت حمله دردناک (به ازاي تعداد حملات در سال) است.

روش بررسی

در شروع مطالعه تعداد ۶۵ بیمار مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل (هموزیگوس) انتخاب شدند. اختلال هموگلوبین در این بیماران بر اساس نتایج حاصله از الکتروفورز هموگلوبین و سایر آزمایشهای مشخص کننده وجود هموگلوبین S تایید شده بود. تمامی بیماران ساکن هرمزگان بودند. در شروع مطالعه مقدار هموگلوبین جنینی، مقدار Hb تام، تعداد گلبولهای سفید، تعداد پلاکتها و درصد رتیکولوسیت توسط آزمایشگاه مرجع مشخص گردید.

در سال اول مطالعه (از ابتدای دیماه سال ۱۳۷۵ تا پایان آذرماه سال ۱۳۷۶) برای تمام بیماران روزانه بمیزان یک میلی گرم اسید فولیک تجویز شد. طی این مدت تعداد حملات دردناک که منجر به مراجعه یا بستری در بیمارستان شده بودند و نیز فواصل حملات ثبت شد. هر ۶ ماه یکبار نیز آزمایشات اولیه تکرار شد.

در پایان سال اول تعداد ۵۰ بیمار که تعداد حملات دردناک آنها در سال ۳ مرتبه یا بیشتر بود جهت ادامه مطالعه انتخاب شدند. ۱۵ بیمار دیگر شامل معیار فوق نبودند و یا بصورت منظم مراجعه ننمودند و بهمین دلیل از مطالعه حذف شدند. آزمایشات انجام شده در پایان سال اول بعنوان آزمایشات پایه ابتدای سال دوم محسوب گردیدند.

پس از تفهیم مسئله تحقیق، بیان عوارض احتمالی دارو و رضایت بیماران یا خانواده آنها، از شروع سال دوم دارو به میزان تقریبی ۲۵-۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (با استفاده از کپسولهای ۵۰۰ میلی گرمی) برای بیماران شروع شد. قرص اسید فولیک نیز ادامه یافت.

از نظر احتمال بروز عوارض، شمارش گلبولهای سفید، پلاکت، رتیکولوسیت و اندازه گیری میزان هموگلوبین بطور ماهیانه انجام شد و به بیماران زن متاهل در سنین باروری توصیه شد یکی از روشهای مرسوم جلوگیری از حاملگی را بکار بندند.

معیار مسمومیت با دارو به این صورت تعریف شد: تعداد نوتروفیل کمتر از ۲۰۰۰ در میکرولیتر، تعداد پلاکت

کمتر از ۸۰۰۰۰ در میکرولیتر، میزان هموگلوبین کمتر از ۴/۵ گرم در دسی لیتر و تعداد رتیکولوسیت کمتر از ۰/۸٪. در صورت بروز مسمومیت با هر یک از معیارهای فوق دارو قطع می گردید و پس از نرمال شدن شمارش کامل سلولهای خونی، دارو با مقدار ۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن ادامه می یافت.

در طی سال دوم نیز هر ۶ ماه آزمایشات اولیه تکرار شدند و تعداد حملات دردناک و فواصل آنها نیز ثبت گردیدند. در پایان مطالعه (پایان آذرماه ۷۷) اطلاعات بدست آمده از ۴۰ بیمار که بصورت منظم دارو را مصرف نمودند و پیگیری منظم داشتند، با استفاده از نرم افزار MTBwin مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

در این مطالعه ۴۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که شامل ۱۸ بیمار مرد و ۲۲ بیمار زن بودند. حداقل سن بیماران ۱۰ سال و حداکثر آن ۳۰ سال بود (سن میانه ۲۰ سال). ۲۶ نفر از بیماران مجرد و ۱۴ نفر آنان متاهل بودند.

میزان متوسط هموگلوبین در شروع سال اول ۹/۶ گرم در دسی لیتر بود که در پایان سال اول - بدون مصرف هیدروکسی اوره (HU) - تغییر فاحشی پیدا نکرد و به ۹/۷ گرم در دسی لیتر رسید ($P > 0.05$). تعداد گلبولهای سفید، پلاکتها و درصد رتیکولوسیت نیز در پایان سال اول تغییر قابل توجهی نداشت.

در سال دوم با مصرف HU، متوسط میزان هموگلوبین از ۹/۷ گرم در دسی لیتر (محدوده ۸-۱۱/۲ گرم در دسی لیتر) به ۱۰/۲ گرم در دسی لیتر (محدوده ۸/۵-۱۱/۵ گرم در دسی لیتر) افزایش یافت ($P < 0.02$). متوسط درصد رتیکولوسیت در شروع درمان با HU، ۵/۵٪ بود (محدوده ۳-۸٪) که در پایان مطالعه به ۲/۷٪ (محدوده ۱-۵٪) رسید ($P < 0.001$). تعداد گلبولهای سفید طی درمان با HU در حدود ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میکرولیتر متغیر بود. متوسط این تعداد در شروع دوره درمان ۸۲۰۰ میکرولیتر (محدوده ۶۰۰۰-۱۲۰۰۰ در میکرولیتر) و در پایان دوره درمان ۶۴۰۰ در میکرولیتر (محدوده ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰ در

تعداد دفعات حملات دردناک در سال اول مطالعه (بدون مصرف HU) حداقل ۳ بار و حداکثر ۸ بار در سال بود (متوسط ۵/۷ بار).

در سال دوم با شروع درمان HU، متوسط این حملات به ۳ بار در سال (محدوده ۶-۱ بار در سال) کاهش یافت و این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$). کاهش تعداد حملات به نصف میزان در ۷۰٪ از بیماران (۲۸ نفر) مشاهده شد. در ۲۰٪ از بیماران (۸ نفر) کاهش معادل ۳۰٪ بوقوع پیوست و در ۱۰٪ از بیماران (۴ نفر) کاهش تعداد حملات مشاهده نشد.

در سال اول مطالعه (بدون مصرف HU) اولین حمله دردناک در فاصله‌ای بین ۲۰ تا ۸۰ روز از شروع مطالعه (متوسط ۴۵ روز) در بیماران بوقوع پیوست که در سال دوم (با استفاده از درمان HU) متوسط این فاصله به ۸۵ روز (از شروع سال دوم) افزایش یافت (محدوده ۱۸۰-۴۰ بار در سال) ($P < 0.001$). دومین حمله در سال اول (بدون مصرف HU) در فاصله‌ای بین ۶۰ تا ۱۶۰ روز (متوسط ۱۰۳ روز) اتفاق افتاد که در سال دوم و با درمان HU به ۱۰۰ تا ۳۰۰ روز (متوسط ۱۹۹ روز) افزایش یافت. این افزایش زمان معنی‌دار بود ($P < 0.001$). خلاصه نتایج مهم این مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

میکرولیتر) بود که متوسط کاهش آن در حدود ۱۸۰۰ در میکرولیتر بود ($P < 0.001$).

کاهش شدید تعداد گلبولهای سفید در ۴ بیمار حاصل شد (تعداد نوتروفیل در حدود ۳۰۰۰ در میکرولیتر).

تعداد پلاکتها در شروع دوره درمان با HU بین ۲۰۰۰۰ تا ۵۲۰۰۰ در میکرولیتر متغیر بود (متوسط ۳۶۷۰۰ در میکرولیتر) که در پایان دوره درمان متوسط تعداد آن به ۳۰۲۰۰ رسید (محدوده ۴۵۰۰۰-۱۶۰۰۰۰ در میکرولیتر) به عبارتی کاهش متوسطی معادل ۶۵۰۰۰ در میکرولیتر حاصل شد ($P < 0.001$).

متوسط مقدار HbF در شروع درمان با HU ۴٪ (محدوده ۱۰-۱٪) بود و پس از ۶ ماه درمان به متوسطی معادل ۷/۷٪ رسید (محدوده ۱۴-۴٪) این میزان پس از یکسال درمان متوسطی معادل ۱۰/۸٪ (محدوده ۱۸-۷٪) داشت که در هر دو دوره اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.001$).

از نظر درصد پاسخ به درمان، در ۶ ماهه اول دوره درمان ۶۰٪ از بیماران (۲۴ نفر) افزایش HbF بیش از ۲ برابر را کسب نمودند و در پایان سال (پایان دوره درمان) این افزایش در ۷۰٪ از بیماران مشاهده شد. ۴۰٪ بیماران (۱۶ نفر) افزایشی معادل سه برابر مقادیر اولیه را کسب نمودند.

جدول شماره ۱- میانگین مقادیر شاخصهای خونی، تعداد و فواصل حملات دردناک در بیماران مبتلا به کم خونی سلول داسی شکل قبل از درمان با

هیدروکسی اوره و یکسال پس از درمان با هیدروکسی اوره (HU)

Pvalue	پس از درمان با HU	قبل از درمان با HU	
< 0.02	10.2 ± 0.8	9.7 ± 0.9	هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)
< 0.001	6400 ± 1780	8225 ± 1143	گلبولهای سفید (در میکرولیتر)
< 0.001	30200 ± 81600	36720 ± 86200	پلاکتها (در میکرولیتر)
< 0.001	2.7 ± 1.1	0.5 ± 1.2	رتیکولوسیت (%)
< 0.001	10.8 ± 2.3	4 ± 2.1	هموگلوبین جنینی (%)
< 0.001	3 ± 1.1	0.7 ± 1.6	تعداد حملات (در سال)
< 0.001	85.2 ± 22.6	45.8 ± 14.4	فاصله تا حمله اول (روز)
< 0.001	199 ± 47.1	103.7 ± 27.2	فاصله حمله اول تا دوم (روز)

مقادیر عددی بصورت (انحراف معیار \pm میانگین) نمایش داده شده‌اند.

بحث

با پيدايش هيدروکسي اوره و مصرف آن در کمخونی سلول داسی شکل نويدهای تازه‌ای در درمان بيماران مبتلا بوجود آمده است (۱۹). تحریک بیان (expression) ژن گلوبين جنيني بعنوان یک روش درمانی در فرم شديد کمخونی سلول داسی شکل پیشنهاد شده است و فواید بالینی مقادير زياد HbF بطور وضوح توسط کاهش خطر بروز حملات مغزی و سندرم حاد قفسه سينه نشان داده شده است (۲۰). در بيماران واجد مقادير زياد HbF، حملات انسداد عروقی کمتر اتفاق می افتد و نیاز کمتری به بستری در بيمارستان پيدا می شود. نیز این بيماران زندگی راحتتری دارند (۲۱).

مطالعات متعدد نشان داده اند که ژن HbF را می توان در بيماران کمخونی سلول داسی شکل تحریک نمود (۱۱، ۲۲ و ۲۳). در یک مطالعه وسيع که بيماران بمدت ۱۱۰ هفته درمان شدند افزايش واضح HbF مشاهده گردید (۲۴). در مطالعه‌ای که نتایج آن در سال ۲۰۰۰ منتشر شد HU بمدت ۱۳۷ هفته در کودکان مبتلا به کمخونی سلول داسی شکل مورد استفاده قرار گرفت و بدون بروز عارضه‌ای باعث افزايش میزان هموگلوبين تام و هموگلوبين جنيني گردید (۲۵).

در مطالعه حاضر ۷۰٪ بيماران، پاسخ مناسب بالینی به درمان با HU - از نظر کاهش تعداد حملات دردناک و افزايش فواصل آنها - نشان دادند. بيش از ۷۰٪ بيماران افزايش واضحی در مقدار HbF نشان دادند. همچنين ارتباط مشخصی بين میزان افزايش HbF و کاهش تعداد حملات مشاهده گردید.

نکته مهم ديگر در مطالعه حاضر کاهش نسبتاً چشمگیر درصد رتيکولوسيت بود که بطور غيرمستقيم حاکی از کاهش پديده داسی شدن، ثبات فعاليت مغز استخوان و کاهش هموليز است. در یک مطالعه کاهش درصد رتيکولوسيتها و گلوبولهای قرمز جوان بعنوان عامل کاهش دهنده چسبندگی سلولها به آندوتليوم عروق مطرح شده است (۲۶).

بررسی میزان تغييرات هموگلوبين و تعداد پلاکتها پس از درمان با HU اختلاف فاحشی را نشان نداد و اين عدم

تغيير با نتایج ساير مطالعات هماهنگ است. بررسی نتایج از نظر ارتباط سن و جنس با تغيير در میزان HbF و تعداد حملات دردناک، نکته قابل توجهی را عنوان نمی کند. از نظر بروز مسموميت با مقدار ۲۰-۲۵mg/kg، بررسی تعداد گلوبولهای سفيد، بعنوان مهمترين شاخص نشان می دهد که بيماران دارو را بخوبی تحمل نمودند. تنها در ۴ بيمار گلوبولهای سفيد بمیزان ۴۰۰ در ميكروليتر تنزل پيدا نمود ولی باعث قطع دارو نگردید.

یکی از عوارض مهم که پس از مصرف داروهای سيتوتوکسيک هميشه مطرح می گردد خطر ايجاد سرطانهای ثانويه است. داروی HU نیز از اين قاعده مستثني نيست. مطالعات مختلف نشان داده اند که مصرف HU با مقادير ۲۰-۳۰mg/kg در بيماران مبتلا به پلی سیتمی اولیه بمدت طولانی (بیش از دو سال) احتمالاً باعث ايجاد لوسمی حاد در ۳-۵ درصد بيماران می گردد، ليکن چون پلی سیتمی اولیه یک بيماری ميلوپروليفراتيو است و شانس ابتلا به لوسمی حاد در غياب مصرف اين دارو نیز وجود دارد نتایج فوق را نمی توان قطعاً به مصرف HU نسبت داد. با اين وجود حتی اگر اين میزان خطر در مورد پلی سیتمی اولیه صحيح باشد، مسلماً شامل کمخونی سلول داسی شکل نمی گردد. چون در هيچ یک از مطالعات انجام شده با هدف اثبات توانايی ايجاد لوسمی توسط HU، بروز چنين عارضه‌ای گزارش نشده است (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۷ و ۱۸).

تنها در یک مطالعه پس از گذشت یک و نيم ماه از مصرف HU، در یک بيمار لوسمی حاد بوقوع پيوست که با توجه به فاصله زمانی ارتباطی با مصرف دارو نداشت (۱۶). با اين وجود نتایج تشويق کننده مطالعات فوق نبايد مانع از ناپديده گرفتن خطر سرطان زایی HU گردد. حتی الامکان بايد سعی شود دارو با حداقل مقدار موثر مورد مصرف قرار گیرد. اين مقدار بصورت ۱۰-۱۵mg/kg روزانه يا ۲۰-۳۰mg/kg يکروز در ميان پیشنهاد می گردد. با اين وجود لازم است اين بيماران از نظر بروز بدخیمی تحت نظارت دقيق قرار داشته باشند.

با توجه به نتایج اين مطالعه و ساير مطالعات خارجی قطعاً استفاده از هيدروکسي اوره در بهبود علايم و شرايط

11- Rodgers GP. , Dover GJ. , Noguchi CT. , et al., Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. N Engl J Med 1990, 22: 1037-72.

12- Jackson N., Shukri A., Ali K., Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukemia during pregnancy. Br J Hematol 1993, 85:203-4.

13- Nand S., Stock W., Godwin J., Fisher S., Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Blood 1995, 86(suppl 1): 798a.

14- Wemfeld A., Swolin B., Westin J., Acute leukemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders. Prospective study of efficacy and leukemogenicity with therapeutic implication. Eur J Hematol 1994, 52: 134-38.

15- Sterkers Y., Preudhomme C., Lai JL., et al., Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocytosis treated with hydroxyurea. Blood 1998, 91:616-620.

16- Montalembert M., Begue P., Bernaudin F., et al., Preliminary report of a toxicity of hydroxyurea in sickle cell disease. Arch Dis Child 1999, 81(5): 437-439.

17- Kinney TR., Helms RW., O'Bransla EE., et al., Safety of hydroxyurea in child with sickle cell anemia. Blood 1999, 94: 1550-1554.

18- Finazzi G., Barbui T., Treatment of essential thrombocythemia with special emphasis on leukemogenic risk. Ann Hematol 1999, 78: 389-92.

19-Noonan SS., Sickle cell patients find a brand new world. N E J Med 1999, 96(8): 23-5.

20- Powars DR., Weiss JN., Cham LS., et al., Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorate morbidity in sickle cell anemia? Blood 1984, 63:921-26.

21- Platt OS., Brambilla DJ., Rosse WF., et al., Mortality in sickle cell disease, life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994, 330: 1636-42.

22- Charache C., Dover GJ., Meyer MA., et al., hydroxyurea induced augmentation of HbF production in patients with sickle cell anemia. Blood 1987, 69: 109-14.

زندگی بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل شدید موثر خواهد بود. می‌توان این دارو را در سایر اختلالات سلول داسی شکل و تالاسمی ماژور مورد تحقیق قرار داد.

منابع

1- Peter A., Lane: Sickle cell disease. Pediatr Clinic North Am 1996, 43: 689-63.

2- Ferster A., Vermynen C., Comw G., et al., Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial. Blood 1996, 88: 1960-61.

3- Charache S., Terrin ML., Moore RD., et al., Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995, 332: 1317-22.

4- Ferster A., Vichinsky E, First report of reversal of organ dysfunction in sickle cell anemia by the use of hydroxyurea: splenic regeneration. Blood 1996, 88: 1951-53.

5- Steinberg MH., Lu ZH., Barton FB., et al., Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Determinants of response to hydroxyurea. Blood 1997, 89: 1078-88.

6- Styles LA., Lubin B., Vichinsky E., et al., Decrease of very late activation antigen 4 and CD 36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. Blood 1997, 89: 2554-59.

7- Torrealbu DE., Ron AT., Papayannopoulou T., et al., Perturbations in the erythroid marrow progenitor cells pool may play a role in the augmentation of HbF by 5-azacytidine. Blood 1984, 63: 201-209.

8- Orringer EP. , Blythe DSB. , Johnson AE. , et al., Effect of hydroxyurea on hemoglobin F and water content in the red blood cells of dogs and of patients with sickle cell anemia. Blood 1991, 78: 212-16.

9- Ballas SK., Dover GJ., Charache S., The effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. Am J Hematol 1989, 32: 104-11.

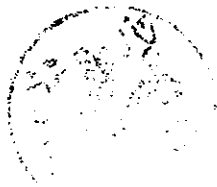
10- Adragna NC., Fonseca P., Laul PK., Hydroxyurea effects cell morphology, cation transport and red blood cell adhesion in cultured vascular endothelial cells. Blood 1994, 83: 553-60.

23- Bunn HF, Induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease. Blood 1999, 93: 1787-89.

24- Hharache S., Dover GJ., Moore RD., et al., Hydroxyurea effects on HbF production in patients with sickle cell anemia. Blood 1992, 79: 2555-60.

25- Hoppe C., Vichinsky E., Quirolo K., et al., Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol 2000, 22(4): 330-4.

26- Steingerg MH., Nagel RL., Bruguara C., Cellular effects of hydroxyurea in hemoglobin SC., Disease. Br J Hematol 1997, 98: 838-42.



EFFECT OF HYDROXYUREA ON FETAL HEMOGLOBIN PRODUCTION AND FREQUENCY OF PAINFUL CRISES IN SICKLE CELL ANEMIA

^I
*M. Vakili, MD ^{II}
M. Yavarian, MLD

ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) enhances the production of fetal hemoglobin (HbF) and on the other hand this event can decrease the frequency of painful crises in sickle cell anemia (SCA). We studied the efficiency of HU in reducing painful crises and its effect on HbF production rate and on other hematologic values in 40 SCA patients. Median age of patients was 20 years. Eighteen were male and 22 were female.

Duration of study was 2 years. In the first year, patients were under observation without HU but were on folic acid 1mg/d and necessary data collected, then HU started at a dosage of 20-25 mg/kg/day in addition to folic acid and continued for one year.

Among treated patients with HU, HbF level increased significantly in 70% of patients (mean 4% vs 10.8%, $p < 0.001$). Changes in the hemoglobin level and platelet numbers were not significant as HbF but leukocytes and reticulocytes number decreased significantly. Patients treated with HU had lower annual rates of painful crises in comparison to first year of study without HU therapy (mean 3 vs 5.7 crises per year, $p < 0.001$) and crises interval increased significantly ($p < 0.001$).

Treatment with above doses of HU had not any important adverse effect. We concluded that treatment with HU can increase HbF production rate and subsequently improves the clinical course of SCA.

Key Words: 1) Sickle cell anemia 2) Hydroxyurea 3) Fetal hemoglobin

Presented in 3rd annual Congress of Haematology, Army University of Medical Sciences, 2000.

*I) Assistant Professor of Hematology and Oncology, Haft-e Tir Hospital Shahr-e Ray, Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran (*Corresponding author)*

II) MTD. in laboratory Sciences, Pediatrics hematology center, Hormozgan University of Medical Sciences and Health Services. Bandar Abbas, Iran.